

MATERIALELE CONGRESULUI III AL MEDICILOR DE FAMILIE

evaluarea manifestărilor clinice în asociere cu monitoringul indicilor, statusul imun pe parcursul tratamentului suplimentat cu remedii medicamentoase cu acțiune imunotropă va avea aport informațional despre eficacitatea tratamentului administrat.

Implementarea metodelor de testare a statusului imun ar facilita optimizarea procedeele de diagnosticare a stărilor imunopatologice, frecvent înregistrate în medicina primară.

De o importanță majoră este și testarea statusului imun cu aprecierea imunității celulare și umorale, a sensibilizării organismului la diverși agenți infecțioși, remedii medicamentoase și chimice în procesul de pregătire prevaccinală a persoanelor cu stări imunodeficitare și alergice pentru selecția unei tractici și modalități optime de utilizare a preparatelor de profilaxie imună.

Actualmente, tot mai frecvent se constată modificări ale antigenelor celulelor sanguine (de ex., eritrocite) în stările tumorale, ciroză hepatică, bacteriemie etc, care fac dificilă aprecierea grupurilor

sanguine și duc la erori în interpretarea lor. În scopul profilaxiei acestora este necesară realizarea metodei încrucișate cu eritrocite standard și seruri izohemaglutinabile sau anticorpi monoclonali, precum și utilizarea reagenților monoclonali anti-A1, A-slab. De regulă, în laboratoarele de diagnostic imunologic se efectuează testarea grupului sanguin numai cu utilizarea anticorpilor monoclonali, ceea ce contravine legislației în vigoare.

Concluzii

1. Valorificarea stărilor de deficiență imună, alergice, monitorizarea eficacității tratamentului suplimentat cu remedii imunotrope necesită utilizarea metodelor de testare a statusului imun.
2. Utilizarea reagenților de specificitate selectivă în testările izoimunologice ar contribui la reducerea numărului de erori la testarea grupurilor sanguine în condițiile de normă și diferite afecțiuni imunopatologice.

Semnificația hipotiroidismului subclinic și a terapiei de substituție în dezvoltarea patologiei cardiovasculare

*V. Andronati, L. Grib, A. Izvoreanu, L. Cardaniuc

Department of Internal Medicine, Discipline of Cardiology, Medical Clinic no. 3
11, A. Russo Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37369945522. E-mail: shorohmd@gmail.com

Manuscript received March, 2012; revised April 30, 2012

The significance of subclinical hypothyroidism and its substitutional therapy influence of development of cardiovascular pathology

This review presents the modern data concerning influence of subclinical hypothyroidism on morphology and functional state of myocardium and arterial vessels, traditional and "new" cardiovascular risk factors. The risk of clinically significant complications (cardiovascular diseases, disorders of hemostasis and changes in lipid exchange) connected with subclinical hypothyroidism is under research. The data on the effects of subclinical hypothyroidism substitution therapy are highlighted in the work.

Key words: subclinical hypothyroidism, L-thyroxine, substitution therapy, cardiovascular risk.

Значимость субклинического гипотиреоза и заместительной терапии для развития сердечно-сосудистой патологии

В обзоре представлены современные сведения о влиянии субклинического гипотиреоза на морфологию и функциональное состояние миокарда и артериальных сосудов, а также некоторые классические и «новые» факторы риска атеросклероза. Обсуждается связанный с субклиническим гипотиреозом риск клинически значимых осложнений (сердечно-сосудистых, нарушений гемостаза и липидного обмена), а также данные об эффектах заместительной терапии субклинического гипотиреоза.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, левотироксин, заместительная терапия, сердечно-сосудистый риск.

Conceptul de disfuncție tiroidiană subclinică se bazează pe datele investigațiilor biochimice: niveluri normale de tiroxină liberă (fT4) și triiodotironină totală sau liberă (T3 sau fT3), se asociază cu valori mai mici ale hormonului tireostimulant (TSH) în caz de hipertiroidism subclinic și cu valori crescute de TSH în caz de hipotiroidism subclinic (HTS) [4, 10, 34]. În ultimii 30 de ani, odată cu trecerea la utilizarea metodelor imuno-enzimatice de

a doua generație pentru determinarea TSH, diapazonul valorilor normale ale TSH a fost supus discuțiilor repetate și revăzut [21, 28, 46]; actualmente limita superioară a normalului este de 4,0-4,5 mUI/l. Conform deciziei comitetului de experți al Asociației Medicale Americane [40], pacienții cu HTS trebuie separați, în funcție de intervalul limitelor de TSH: cu nivel TSH elevat (4,5-10 mUI/l) și cu nivel TSH foarte elevat (>10 mUI/l) – cu scop de

a facilita controlul asupra evoluției naturale a bolii și a terapiei de substituție. Sistemul cardiovascular (SCV) reprezintă una din principalele ținte ale hormonilor tiroidieni [18]; astfel, semnificația clinică a HTS este determinată de consecințele insuficienței de hormoni tiroidieni la acest nivel. Gradul dereglărilor observate la nivelul SCV, depinde de severitatea hipotiroidismului, dar cele mai frecvente manifestări la pacienții cu hipotiroidism sunt: creșterea rezistenței vasculare periferice, disfuncția diastolică a miocardului ventriculului stâng și reducerea funcției sistolice a inimii [6, 18], totodată aceste modificări sunt reversibile pe fundalul tratamentului de substituție cu levotiroxină. Riscul crescut de ateroscleroză la pacienții cu insuficiență de hormoni tiroidieni este confirmat prin studii morfopatologice și epidemiologice și, parțial, poate fi explicat prin hipercolesterolemie și prin nivelul crescut al LDL în sânge, frecvent observate în hipotiroidism [7]. Mai mult decât atât, există dovezi [7], precum că hipertensiunea arterială diastolică, pe fundalul creșterii rezistenței vasculare periferice, îngroșarea pereților arterelor, dezvoltarea disfuncției endoteliale, dereglările de coagulabilitate sanguină și nivelurile ridicate de proteină C-reactivă, pot condiționa un risc cardiovascular crescut nu numai în cazul hipotiroidismului clinic evident, dar și în cazul HTS.

Funcția miocardului în HTS

Disfuncția diastolică izolată a miocardului ventriculului stâng este un factor de prognostic nefavorabil, pentru că în populația generală aceasta se asociază cu o mortalitate crescută [47]; în afară de aceasta, ea poate fi cauza reducerii toleranței la efort fizic și dezvoltării insuficienței cardiace diastolice la persoanele din grupul de vârstă înaintată. Pentru a investiga funcția miocardului la pacienții cu HTS se utilizează aprecierea funcției cardiace diastolice și sistolice în repaus, precum și testele cu efort fizic [35]; aprecierea funcției diastolice a ventriculului stâng a fost efectuată prin utilizarea ecocardiografiei și ventriculografiei cu radioizotopi la pacienții de vârstă tânără și la pacienții de vârstă medie cu tiroidită cronică autoimună Hashimoto și cu o creștere nu mare, dar stabilă a TSH, comparativ cu grupul de control al persoanelor cu eutiroidie [3, 19]. În HTS s-au observat semne de disfuncție diastolică a miocardului ventriculului stâng cum ar fi alungirea perioadei de relaxare izovolumetrică și dereglări de umplere a ventriculului stâng. Conform datelor disponibile [6], hipotiroidismul simptomatic reduce expresia ATP-azei de calciu din reticulul sarcoplasmatic, ceea ce duce la o scădere a recaptării de calciu în timpul diastolei și, prin urmare, perturbarea procesului de relaxare a miocardului. Se presupune, că un astfel de mecanism stă la baza disfuncției diastolice și în HTS [15]. În studiile funcției sistolice cardiace la pacienții cu HTS, la care s-a utilizat metoda Weissler (paralel cu înregistrarea ECG, fonocardiogramei și pulsului carotidian), nu s-au depistat modificări patologice [25, 33], dar la utilizarea ecocardiografiei [30, 19, 15], a fost confirmată creșterea raportului dintre „timpul presistolei/timpul sistolei ventriculului stâng”. Astfel, deși datele despre afectarea miocardului în HTS în prezent sunt controversate, multe dintre modificările morfopatologice, caracteristice hipotiroidismului evident clinic, sunt confirmate și în HTS, ceea ce permite presupunerea existenței unui continuum de modificări morfologice și funcționale ale miocardului odată cu progresarea insuficienței tiroidiene [5]. Studiul funcției endotelului în HTS a fost efectuat de Taddei și coaut. [26], care au determinat gradul de dilatare la administrarea acetilcolinei (care este un mediator

de vasodilație dependentă de endotelu), înainte și după infuzia de N-monometil-L-arginină (LMMNA), ce inhibă producerea de NO la pacienții cu HTS. Vasodilația dependentă de endotelu a fost semnificativ redusă la pacienții cu HTS, comparativ cu grupul de control, chiar introducerea de LMMNA n-a avut efect suplimentar asupra acesteia, ceea ce a permis de a ajunge la concluzia că disfuncția endotelială este consecutivă defectului de sinteză a NO. Datele actuale ne fac să presupunem că la pacienții cu HTS, pe fundal de tiroidită autoimună cronică, o inflamație de intensitate mică poate contribui la epuizarea producției de NO pe calea dependentă de COX-2 și, astfel, la dezvoltarea disfuncției endoteliale. Raportul dintre grosimea intimei și mediei a arterelor carotide este folosit pentru diagnosticarea precoce a aterosclerozei și a leziunilor coronariene. Creșterea acestui raport a fost observat la pacienții cu HTS, comparativ cu grupul de control, corespunzător vârstei și sexului [17]. În acest studiu, la grupul de pacienți cu HTS au fost observate niveluri mai ridicate de colesterol total, colesterol LDL și Apo-B, precum și indicele masei corporale mai înalt care corela cu nivelul de TSH. Evaluând integral aceste date, putem concluziona că HTS poate determina creșterea riscului de ateroscleroză și cardiopatie ischemică, provocând creșterea rigidității peretelui vascular, dezvoltarea disfuncției endoteliale și creșterea rezistenței vasculare sistemice.

Starea peretelui vascular în HTS

Este confirmat efectul direct de relaxare a T3 la nivelul celulelor musculare netede ale vaselor [11, 29], cât și reducerea rezistenței vasculare periferice prin intensificarea termogenezei tisulare. Hipotiroidismul simptomatic poate fi un factor de risc pentru hipertensiune; hipertensiunea diastolică reversibilă se întâlnește la 20-40% de astfel de pacienți [11]; un rol primordial în acest caz, precum se presupune, îl joacă sporirea rezistenței vasculare periferice, creșterea rigidității peretelui arterial și dezvoltarea disfuncției endoteliale. Un risc crescut de dezvoltare a hipertensiunii, de asemenea, a fost depistat și pentru pacienții cu HTS [27]. În unele cercetări [22], dar nu în toate [15, 16], s-a depistat o mai mare rezistență vasculară și o valoare mai ridicată a tensiunii arteriale medii la pacienții normotensivi cu HTS, comparativ cu persoanele eutiroidice. Ripoli și coaut. [12], folosind rezonanța magnetică computerizată la 30 de pacienți cu HTS (TSH $8,7 \pm 3,7$ mUI/l) și 20 de subiecți sănătoși, au confirmat creșterea rezistenței vasculare sistemice în HTS. Scăderea elasticității arterelor poate să precedeze, cât și să se dezvolte pe fundalul etapelor precoce ale procesului de ateroscleroză, având o influență negativă asupra funcției ventriculului stâng și perfuziei vaselor coronariene, fiind un factor de risc independent pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Despre creșterea rigidității arterelor din TSH ne vorbește o creștere mai mare de gradient de presiune în vasul central în timpul sistolei, comparativ cu controlul eutiroidian [36]. Viteza de propagare a undei pulsului este, la fel, strâns legată de rigiditatea pereților arterelor și este un factor de risc cardiovascular. Viteza umăr-gleză a undei pulsului, care este un predictor de ateroscleroză coronariană, a fost studiat atât în hipotiroidismul manifest, cât și în HTS, și pentru ambele grupuri de pacienți s-au obținut valori mai mari [2], în plus, indicatorii de viteză de propagare a undei pulsului și de rigiditate arterială de perete au fost mai înalți în HTS decât în grupul de control fără patologie tiroidiană.

Metabolismul lipidic în HTS

Relația dintre HTS și starea metabolismului lipidic rămâne în mare măsură neclară. În câteva studii cu analiză încrucișată a datelor au fost remarcate creșteri ale nivelului colesterolului total (CT) și LDL, creșteri ale nivelului colesterolului LDL oxidat [14] și date contradictorii privind modificările în nivelurile de HDL [31, 8]. O mai pronunțată tulburare a profilului lipidic a fost observată la pacienții cu HTS cu valorile THS > 10 mUI/l, mai ales la fumători. Asociațiile de HTS cu nivelul crescut de CT și colesterol LDL au fost studiate în câteva cercetări populaționale mari. În studiul Weekgems [32] nu s-a găsit nici o legătură a HTS cu hipercolesterolemia, iar în studiul NHANES III [24], nivelul mediu și frecvența valorilor crescute ale CT au fost mai mari la persoanele cu HTS (THS 6.7-14.9 mUI/l), în timp ce nu a existat nici o diferență semnificativă în cazul persoanelor eutiroidice conform nivelului HDL și LDL. Cu toate acestea, în cazul evidenței de ajustare pentru vârstă, sex, rasă și utilizarea hipolipemiantelor, legătura HTS cu creșterea nivelului de CT nu a fost confirmată. În studiul Rotterdam nivelul CT a fost mai mic la pacienții cu HTS, comparativ cu femeile sănătoase. În studiul mexican de sănătate a persoanelor în etate [37], lipseau diferențele în nivelurile CT, LDL și trigliceride (TG) la pacienții cu THS-ul mai mic de 4,6 mUI/l și THS în intervalul de la 4,7 la 10 mUI/l; nivelurile de LDL și HDL au fost mai mari la femeile cu THS peste 10 mUI/l, iar diferența față de pacientele eutiroidice nu a fost statistic semnificativă. În studiul danez HTS (punctul de separare a THS-ului ~ 3,7 mUI/l) a fost asociat cu concentrații înalte de TG și proteină C-reactivă. Un alt studiu populațional [44] a confirmat (deși, cu nivel de semnificație la limită, după ce a ajustat pentru vârstă și sex), nivelul mai ridicat de CT la pacienții cu HTS; în plus, la pacienții cu THS > 10 mUI/l a fost un nivel semnificativ mai mare de LDL. La persoanele grupului de vârstă medie, creșterea THS cu 1 mUI/l este asociată cu o creștere a CT cu 3,5 mg/dl (0,09 mmol/l) pentru femei și 6,2 mg/dl (0,16 mmol/l) pentru bărbați [43]. În general, datele privind impactul HTS asupra fracțiilor lipidice din sânge sunt în prezent controversate și, posibil, pot fi explicate prin heterogenitatea de cercetare a contingentelor de pacienți (cauze de evoluție a HTS, componența pe vârstă, sex și rasă), în plus, fumatul și prezența insulinorezistenței pot să medieze efectele HTS cu privire la profilul lipidic.

HTS și factorii de risc „contemporani” ai aterosclerozei

„Noii” factori de risc pentru ateroscleroză cum ar fi homocisteina, proteina C-reactivă, fibrinogenul, factorul von Willebrand, factorul VIII, lipoproteina (a) și alții, sunt asociați cu un risc crescut de dezvoltare a bolii coronariene. Majoritatea cercetărilor despre asocierea HTS și lipoproteina (a) au dat un rezultat negativ; ridicarea nivelului lipoproteinei (a) a fost detectată doar la nivelul de THS peste 12 mUI/l [42], precum și la femeile aflate în postmenopauză cu HTS – indiferent de nivelul THS. Potrivit unor cercetări de tipul „caz-control”, nivelurile de homocisteină nu diferă semnificativ între grupurile de HTS și de control. În HTS se determină tulburări de coagulare a sângelui, care pot provoca în timp diferite complicații cardiovasculare. Există date despre capacitatea crescută și scăzută a trombocitelor pentru adeziune, precum și modificări ale verigii de coagulare a hemostazei la pacienții cu HTS. Asupra semnificației modificărilor hemostazei influențează severitatea/gravitatea hipotiroidismului. Într-un studiu care a comparat hipotiroidismul moderat (THS 10-50

mUI/l) și decompensat (THS >50 mUI/l), cu control eutiroidic [9], la femeile cu hipotiroidism moderat s-a observat scăderea activității fibrinolitice și nivelurile mai scăzute ale D-dimerilor, o mai mare activitate a alfa-2-antiplasminei și niveluri mai ridicate ale inhibitorului tisular al activatorului de plasminogen (PAI-1). În plus, activitatea factorului VII a fost mai mare la pacientele cu HTS, comparativ cu controlul, reflectând tendința de hipercoagulare în HTS. Activitatea totală fibrinolică a fost semnificativ mai mică în HTS față de grupul de control în studiul Guldiken [20]. În al cincilea studiu, în orașul Tromsø, datele a 83 de pacienți cu niveluri de THS între 3,5-10,0 mUI/l, s-au suprapus cu rezultatele analizelor a 249 de persoane comparabile conform sexului și vârstei din grupul de control, totodată nu s-au depistat diferențe semnificative pentru factorii hemostazei, dar nivelul factorului VIIa a fost cu 10% mai mic în HTS ($p = 0.055$), iar în cazul construirii modelului de regresie multiplă, THS-ul s-a dovedit a fi un predictor semnificativ negativ al nivelului factorului VIIa. Astfel, este argumentată presupunerea rezonabilă despre implicarea hormonilor tiroidieni în menținerea echilibrului de coagulare și fibrinoliză, însă pentru precizarea caracterului efectelor acestora și a stadialității dereglărilor pe măsura agravării insuficienței tiroidiene sunt necesare cercetări ulterioare suplimentare. Proteina C-reactivă (PCR), determinată prin metoda înalt-sensibilă, este un factor recunoscut al riscului cardiovascular crescut. Într-un studiu, PCR a fost crescută semnificativ în HTS și a servit ca factor de risc cardiovascular pentru bărbații la vârsta de 50 de ani (odds ratio 3,4, comparativ cu controlul) [38]. În studiul Tuzcu și coaut. [39] s-a demonstrat că HTS este însoțită de creșterea PCR și a nivelului de insulină, comparativ cu eutiroidia de control, și există o corelație pozitivă între acești parametri la pacienții cu HTS. Aceste date susțin ipoteza precum că creșterea PCR, ca o manifestare minimal activă a procesului inflamator, poate fi asociată cu hiperinsulinemia pe foame și precedă dezvoltarea de insulinorezistență la pacienții cu HTS. Cu toate acestea, cercetarea probelor biochimice, obținute în cadrul marelui studiu NHANES, nu a relevat diferențe pentru PCR între persoanele cu eutiroidie și HTS [23]. Deși, în general, datele privind relația HTS cu factorii „noi” de risc pentru ateroscleroză sunt în prezent controversate, rezultatele unui număr suficient de mare de studii mărturisesc despre nivelurile crescute de PCR și prezența tulburărilor în sistemul hemostazei la pacienții cu HTS. În ceea ce privește la hiperhomocisteinemia, în pofida faptului că aceasta constituie un factor de risc important pentru hipotiroidismul manifest, prezența și importanța ei în HTS nu este în prezent stabilită.

Terapia de substituție a HTS și factorii de risc cardiovascular

Restricțiile semnificative de interpretare a rezultatelor cercetărilor cu privire la terapia de substituție în HTS, se explică prin numărul redus de pacienți incluși, durata diferită de follow-up, diferite valori de reper ale THS-țintă, precum și un număr mic de cercetări și intervenții randomizate placebo-controlate. În meta-analiza lui H. Villar [45] au fost incluse 12 articole din cele 2513 dedicate acestui subiect și selectate prin sistemele MEDLINE și EMBASE. S-au analizat datele a 350 de pacienți, în majoritate – de gen feminin; în 9 studii vârsta medie a pacienților a fost de 35 de ani, în 3 studii pacienții au fost mai mari de 50 de ani. Conform rezultatelor analizei, autorii au concluzionat că administrarea levotiroxinei (LT4) în HTS nu modifică severitatea simptomelor

HTS, calitatea vieții pacienților, nu are efect asupra concentrației de CT, LDL, HDL și TG în plasma sanguină și asupra funcției miocardice. Cu toate acestea, în câteva cercetări randomizate s-au obținut dovezi cu privire la efectele pozitive ale tratamentului HTS. Într-un studiu a fost observată ameliorarea funcției diastolice prin reducerea timpului de relaxare izovolumetrică a ventriculului stâng [16]. Unele studii [13, 16, 19] au demonstrat îmbunătățirea funcției sistolice din contul reducerii raportului dintre “timpul presistolei/ timpul sistolei ventriculului stâng”, pe fundal de administrare LT4. În acest caz, deși în unele studii [16, 26], nu a fost confirmată reducerea rezistenței vasculare periferice prin utilizarea LT4, există dovezi despre efectele pozitive ale terapiei HTS cu privire la funcția endotelială. În general, tratamentul HTS rămâne o problemă care nu are o soluție comună [1] și necesită în cazul fiecărui pacient o analiză atentă a raportului dintre posibilele beneficii și riscuri.

Așadar, având în vedere gravitatea moderată a modificărilor suferite de SCV în HTS, sunt necesare studii de mai lungă durată pe grupuri mari de pacienți, care ar permite de a evalua prognosticul HTS pentru dezvoltarea patologiei cardiovasculare în punctele finale.

Bibliografie

- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Thyroid Association; The Endocrine Society Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:581-585.
- Dagre AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2005;103:1-6.
- Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91:1327-1330.
- Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:399-415.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews.* 2008;29:76-131.
- Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine.* 2004;24:1-13.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2438-44.
- Caraccio N, Ferranini E. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1533-1538.
- Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, et al. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:732-737.
- Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345:260-265.
- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens.* 2003;513-520.
- Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:439-445.
- Nystrom E, Caidahl K, Fager G, et al. Double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with ‘subclinical’ hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 1988;29:63-67.
- Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized lowdensity lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12:1003-1007.
- Aghini-Lombardi F, Bello V Di, Talini E, et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):3-9.
- Monzani F, Bello V Di, Caraccio N, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1110-1115.
- Monzani N, Caraccio M, Kozakowa, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2099-2106.
- Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:31-50.
- Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, et al. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol.* 2004;95:135-143.
- Guldiken S, Demir M, Turgut B, et al. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J.* 2005;52:363-367.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:123-126.
- Faber J, Petersen L, Wiinberg N, et al. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12:319-324.
- Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2005;63:582-587.
- Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004;2:351-355.
- Foldes J, Istvanfy M, Halmagyi H, et al. Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Acta Med Hung.* 1987;44:337-347.
- Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3731-3737.